PARIJS

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE 1973

N° 130

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

par J.-B. PUEYO
né le 2/2/44
à Annecy

présentée et soutenue publiquement le 13 Juin 1973

ETUDE CLINIQUE D'UN CAS DE MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE

Président : Madame LAMOTTE-BARRILLON, Professeur

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE 1973 N°

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

par J.-B. PUEYO
né le 2/2/44
à Annecy

présentée et soutenue publiquement le 13 Juin 1973

ETUDE CLINIQUE D'UN CAS DE MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE

Président : Madame LAMOTTE-BARRILLON, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME, compagne fidèle des moments heureux et moins heureux

A MA MERE, exemple de dévouement et d'abnégation

A toute ma famille et à mes amis en témoignage d'affection et de reconnaissance

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0040

A MADAME LE PROFESSEUR S. LAMOTTE-BARRILLON

pour son accueil et son indulgence à notre égard
et pour l'enseignement qu'elle nous prodigua

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. GORCEIX

qui a su nous enthousiasmer pour la psychiatrie

A MES CHEFS DE CLINIQUE C. CARBON et J.-C. PECHERE

pour leur soutien au cours des moments difficiles

PLAN

I - DES MASTOCYTOSES EN GÉNÉRAL

II - RAPPORT D'UN CAS DE MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

III - REVUE DE LA LITTÉRATURE À PROPOS DE L'OBSERVATION

1. Clinique
2. Radiologie
3. Histopathologie
4. Pronostic
5. Traitement

IV - CONCLUSION

V - BIBLIOGRAPHIE

DES MASTOCYTOSES EN GÉNÉRAL

HISTORIQUE

EHRLICH, 1877, première description du mastocyte.

1869, 1878, NETTLESHIP et SANGSTER décrivent l'urticaire pigmentaire.

1896, UNNA précise l'histologie en montrant qu'il s'agit d'une infiltration tégumentaire massive.

1933, TOURAINE reconnaît la coexistence d'atteinte systémique et d'urticaire pigmentaire que vient confirmer en

1949, ELLIS par la première étude nécropsique de l'affection.

On désigne sous le nom d'urticaire pigmentaire une urticaire chronique laissant des tâches brunes et durant depuis plus de deux ans (NETTLESHIP, 1869).

ETIOLOGIE :

inconnue.

TERRAIN :

tous les âges ; des formes familiales ont fait conclure à une génodermatose se transmettant selon un mode dominant autosomal.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

indispensable au diagnostic de mastocytose. Elle met en évidence une augmentation du nombre de mastocytes : cellule basophile du tissu conjonctif prenant une coloration métachromatique par le bleu de toluidine -coloration pourpre l'opposant à la teinte bleue des autres éléments- le cytoplasme est rempli de granules contenant de l'héparine trisulfurique, la plus anticoagulante.

PRONOSTIC :

est fonction de :

a - l'âge : plus l'affection survient tôt, meilleur est le pronostic. Il existe d'ailleurs des guérisons spontanées chez l'enfant.

b - la localisation de la maladie :

. l'atteinte hépatosplénique est péjorative

. la leucémie est fatale.

Symptomatologie des mastocytoses systémiques (CAPLAN)

1°) Symptômes dus à l'infiltration mastocytaire :

- douleurs osseuses
- perturbations hématologiques
- inconfort abdominal

2°) Symptômes dus à l'action pharmacologique :

- prurit
- vésicules
- flush
- diarrhée
- palpitations
- ulcère peptique
- tendance hémorragique (très inconstant)

Aspect dermatologique des mastocytoses selon DEGOS :

1 - "Urticaire pigmentaire commune" ou mastocytose pigmentée maculeuse éruptive.

2 - Mastocytose nodulaire : apanage du nourrisson et du très jeune enfant.

3 - Mastocytose papuleuse non pigmentée.

4 - Mastocytome : tumeur maligne.

5 - Mastocytose bulleuse se rencontrant avant l'âge de 2 ans, le liquide contenu dans les bulles ayant des propriétés anticoagulantes.

6 - Mastocytoses cutanées diffuses véritables réticuloses à mastocytes.

Classification des formes de mastocytoses

Bénigne :

- cutanée : = isolée
  = généralisée : urticaire pigmentaire

- systémique : peau, os, foie, rate, tube digestif

Maligne :

- leucémie à mastocytes

RAPPORT D'UNE OBSERVATION DE MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

Madame P..., 66 ans, hospitalisée en Novembre 1971 pour préciser l'étiologie d'une ostéose condensante.

On note parmi les antécédents :

- typhoïde, rougeole, scarlatine, coqueluche.
- hépatite virale à 32 ans.
- hypertension depuis 10 ans (20/10).
- perte traumatique de l'oeil droit à 3 ans.
- une fausse couche provoquée, pas d'enfant.

- mère décédée de congestion cérébrale en 1943.
- père décédé dans les suites de gastrectomie pour ulcère en 1917.

- depuis 1967, dermatose acquise :
  . pigmentation du visage
  . éruption à la face antérieure du genou, à la ceinture, au niveau des sillons sous-mammaires et au niveau du cou.

L'HISTOIRE ACTUELLE remonte à

FEVRIER 1970, date à laquelle la malade est hospitalisée pour :
- bronchopneumopathie aiguë.
- première crise d'angine de poitrine.
- épigastralgies en rapport avec un ulcus du genu superius.

La malade prenait alors de la Réserpine depuis un an.

DECEMBRE 1970, deuxième hospitalisation
- au décours d'un repas : vomissements, perte de connaissance, diarrhée.
- suffisamment intense pour entraîner une déshydratation.
- tension : 23/10. - E. C. G. : normal.
- On conclut à une intoxication alimentaire.
- Il est noté :
  = tâches brunâtres sur le thorax en larges plaques.
  = B. W. négatif.
  = faciès érythémateux et télangiectasique.
  = cicatrisation radiologique de l'ulcère.

AOUT 1971
- omalgie droite pour laquelle
il est prescrit de l'Aspirine,
qui entraîne dans la nuit des vomissements teintés de sang et une diarrhée, avec des pertes de connaissance répétées.
- tension : 22/10.
- E. C. G. : T négatif de V_2 à V_6.

OCTOBRE 1971. Devant les pesanteurs et les douleurs de l'hypocondre droit, son médecin demande :

une cholécystographie qui montrera :

- vésicule petite, scléro-atrophique avec infundibulum étiré.
- opacification mauvaise avec manque d'homogénéité faisant suspecter la présence de calculs ou de boue biliaire.

ses contours sont flous.

- la mauvaise imprégnation n'a pas permis l'étude de l'évacuation.
- condensation suspecte du squelette.

Les radiographies du squelette : crâne, rachis, bassin, fémur montrent :

= remaniement condensant marmoréen de tout le squelette avec épaississement des corticales, à l'exception de la voûte crânienne. La base du crâne est concernée dans la région de la selle turcique dont le volume est réduit par l'épaississement de ses parois.

= la parfaite symétrie du remaniement condensant fait éliminer une ostéose maligne secondaire et porter le diagnostic d'ostéopétrose bénigne ou maladie d'Albers-Schönberg.

NOVEMBRE 1971 : pour la première fois, nous voyons la malade, 51 kg pour 1 m 64, en excellent état général.

- tension : 19/8.
- auscultation cardiaque et pulmonaire étaient normales, sans bruit adventice.
- E. C. G. : pas de trouble de la repolarisation.
- radio pulmonaire : parenchyme pulmonaire et silhouette cardio-vasculaire normaux.
- la palpation de l'abdomen révèle :
  = une hépatomégalie lisse, régulière, indolore, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal.
  = une splénomégalie débordant de deux travers de doigt le rebord costal.
- on est frappé par le visage érythémateux et couvert de télangiectasies.

Sur le dos, existent des macules jaune-chamois de la taille d'une lentille à celle d'un haricot, non prurigineuses, de même que sur les jambes et les avant-bras.

- Depuis un an et demi existent des épidodes de flush avec impression de chaleur, précordialgie, vomissements, diarrhée et perte de connaissance. Ces épisodes sont déclenchés par l'effort et les repas épicés.

- La malade se plaint également de violentes douleurs du dos et de l'omoplate droite.

Les examens pratiqués révèlent :

A - SUR LE PLAN OSSEUX : radio du squelette complet :

= condensation massive du squelette, plus particulièrement au niveau des os longs, la structure osseuse a pratiquement disparu, et l'on observe l'aspect de l'os de craie.

= au niveau du crâne, condensation globale avec aspect d'orbite en lunette, en particulier du côté gauche. Importante condensation de la scissure temporo-pariétale. On observe d'autres images condensantes réparties dans l'ensemble du crâne, deux petites calcifications situées sur la ligné médiane dont l'une peut correspondre à la glande pinéale. Il existe également une lacune arrondie siégeant dans la région frontale. Oeil de verre à droite.

Au total : dysplasie de la structure osseuse, maladie appelée ostéopétrose d'Albers-Schönberg.

Du point de vue biologique :
calcémie : 98 mg/l.
phosphorémie : 45 mg/l.
calciurie : 20 mg/j.
phosphaturie : 450 mg/j.
phosphatases alcalines : 86 U. I. (normal : 13 à 38).

(volume urinaire ce jour : 520 ml).
hydroxyprolinurie : 57 mg/220 ml (normal : 25 à 30 mg/j).

vitesse de sédimentation : 10 - 21.

B - SUR LE PLAN DIGESTIF :

1°) Devant les douleurs épigastriques sans rythme ni périodicité, on demande
un transit oeso-gastro-duodénal :
- le transit oesophagien ne met pas en évidence d'image d'arrêt ni d'anomalie.
- les parois gastriques ne présentent pas d'image ulcéreuse.
- le bulbe duodénal est un peu inflammatoire avec passages duodénaux rapides.

2°) Les douleurs de l'hypocondre droit avec irradiation dorsale et dans l'omoplate évoquant la lithiase biliaire :
une cholécystographie orale est effectuée mais n'opacifie pas la vésicule ; la cholangiographie intra-veineuse permet de visualiser le cholédoque et les canaux hépatiques qui apparaissent un peu dilatés. On ne retrouve pas, au niveau du cholédoque, d'image de défect faisant évoquer un calcul ni d'image d'arrêt net. La vésicule sur les clichés tardifs ne s'opacifie pas.

La malade est alors présentée au chirurgien avec un cholédoque normal et une vésicule exclue. L'indication opératoire est posée après qu'une fibroscopie ait confirmée l'absence d'ulcère et même de cicatrice ulcéreuse.

Compte-rendu opératoire :
- pédicule hépatique modérément inflammatoire avec un gros ganglion au niveau du collet vésiculaire. Pas de lithiase perceptible dans la vésicule.
- estomac et orifice hiatal sont normaux ; rate normale ; le pancréas palpé à travers le ligament gastro-colique est également normal.

- foie et rate légèrement augmentés de volume.
- étage sous-mésocolique est normal.
- le canal cystique apparaît après sa section très augmenté de volume pouvant faire évoquer un diagnostic de cysticite.
- radiomanométrie et cholangiographie : bon passage à 8 cm d'H_2O ; résiduelle à 6 cm d'H_2O ; pas d'image de lithiase ou d'obstacle sur la voie biliaire principale.
- cholécystectomie antérograde.
- reprise du transit au troisième jour. Pas de problème pariétaux ni infectieux.

Anatomie pathologique de la pièce opératoire :

Vésicule et foie :
- lésions inflammatoires chroniques non spécifiques, fibreuses, de la paroi vésiculaire, surtout au niveau de son col.
- foie peu modifié par une discrète fibrose strictement portale.

AOUT 1972 : nouvelle hospitalisation pour volumineux oedème des membres inférieurs apparu huit jours auparavant.

Il y a un mois, la malade a ressenti une violente douleur abdominale ayant persisté trois jours et attribué à une alimentation trop épicée.

En fait, à l'E. C. G. : nécrose septale profonde avec persistance d'une petite onde de lésion et d'une ischémie sous-épicardique marquée permettant de dater effectivement l'épisode initial à trois semaines.

La tachycardie, les oedèmes des membres inférieurs, les râles crépitants aux bases, le gros coeur radiologique dont le volume a fortement augmenté par rapport aux clichés précédents, affirment la défaillance cardiaque consécutive à cet accident. Bonne régression sous traitement digitalo-diurétique.

Du point de vue biologique :
une nouvelle N. F. S. montre :

= globules rouges : 3 800 000
= hémoglobine : 12 g/l
= globules blancs : 5 500
= plaquettes : 245 000
= groupe : A^+
= vitesse de sédimentation : 60 - 82
= crase sanguine normale.

Les problèmes qui se posaient devant cette malade étaient :

1°) une vitesse de sédimentation élevée.

2°) une éruption cutanée ancienne.

3°) une ostéose condensante diffuse.

1°) La vitesse de sédimentation élevée : fait malgré tout conserver le diagnostic d'ostéopétrose bénigne à cause de la parfaite symétrie du remaniement osseux ; mais l'aspect n'emporte pas la conviction pour une maladie d'Albers-Schönberg : car il n'existe ni évasement épiphysaire, ni fragilité osseuse ; la révélation en est par ailleurs tardive.

Bien que l'infarctus puisse expliquer la vitesse de sédimentation élevée, on s'oriente vers la recherche d'une maladie de système d'autant plus qu'il existe une discrète atteinte rénale, qui en fait s'est avérée purement fonctionnelle, liée aux mauvaises conditions hémodynamiques.

= Cellule L E : négative
= Latex : négatif
= Waaler-Rose : négatif
= Anticorps non spécifique d'organe :
anti-nucléaire et anti-mitochondrie : négatifs
= Anticorps spécifiques d'organes : anti-muscle lisse, anti-muscle strié, anti-estomac, anti-épiderme : tous négatifs
= Cryoglobuline : négatif

= biopsie musculaire (pectoral) : aspect normal, sans lésion histologique permettant d'évoquer une maladie de système.

2°) L'éruption cutanée : fait pratiquer une biopsie sur une macule du genou :

= augmentation de la kératine superficielle, type orthokératose.
= épiderme normal avec aspect un peu effilé des papilles.
= derme superficiel contient des foyers oedémateux disséminés.
= les vaisseaux sont dilatés, entourés de quelques cellules inflammatoires surtout histiocytaires et lymphocytaires, dans un tissu conjonctif régulier.

Au total : pas d'aspect évocateur d'une péri-artérite noueuse : peau remaniée par une dilatation vasculaire modérée, un très discret infiltrat cellulaire inflammatoire péri-vasculaire, des foyers d'oedème du derme superficiel.

Cette biopsie ne permet pas de conclure sur l'étiologie de l'éruption.

3°) L'ostéose condensante diffuse :

Une ponction sternale ayant montré un os dur, une moëlle moyennement riche, mais polymorphe avec tendance hyperbasophile de certains lymphocytes et de nombreux noyaux nus,

une biopsie médullaire est effectuée et montre :

A - Frottis de biopsie médullaire (Dr. F. TEILLET) :

Rares éléments myéloïdes ne permettant pas de faire un compte cellulaire mais :

= os d'une dureté exceptionnelle évoquant une véritable ostéopétrose.
= fibrose importante et remaniement osseux avec ostéoclastes et ostéoblastes abondants, fibroplastes.
= infiltration lymphocytaire modérée et rares éléments myéloïdes.
= on est frappé par la présence de cellule à gros grain évoquant des mastocytes.

Au total : compte tenu des signes cutanés, une mastocytose osseuse est suspectée.

B - Anatomie pathologique (Pr. N. CHELLOUL)

Moëlle de densité cellulaire très augmentée, en rapport avec une ostéomyélosclérose caractérisée par une condensation réticulinique et collagène médullaire intense associée à des remaniements ostéoscléreux importants. Au sein de la sclérose les colorations spéciales mettent en évidence une infiltration mastocytaire dense, diffuse, dystrophique avec des granulations irrégulières d'affinité tinctoriale très variable, néanmoins suffisamment caractéristiques. Cette myélosclérose laisse subsister de rares ilôts hématopoïétiques érythromégacaryocytaires et granuleux différenciés.

Au total : l'ensemble réalise l'aspect d'une ostéomyélosclérose secondaire à une MASTOCYTOSE.

Dès lors le diagnostic est posé et permet un groupement des divers symptômes constatés :

= lésions cutanées
= flush
= lésions osseuses
= hépato-splénomégalie

Le diagnostic affirmé nous a incités à réaliser certaines investigations complémentaires :

= héparinémie : normale (inférieure à 0,10 ml à plusieurs reprises)
= crase sanguine : normale
= histaminémies : 50 µg/l et 55 µg/l (normales : 40 à 75 µg/l)
= histaminuries : très élevées : 310 µg/j et 494 µg/j (normale : 25 à 50 ug/j)
= 5 H. I. A. urinaires variables : 10 mg/j, 9 mg/j, 30 mg/j, 31 mg/j, 6 mg/j (normale : 2 et 8 mg/j)

Aucun dosage n'ayant pu être effectué pendant une crise.

Une deuxième gastroscopie est pratiquée :
Transit oesophagien normal. Petites exulcérations sur de gros plis inflammatoires au niveau du bulbe.
Ulcération de la face antérieure à la pointe, de la taille d'un petit pois.

Anatomie pathologique : muqueuse duodénale remaniée par des lésions inflammatoires non spécifiques modérées du chorion.

Les troubles fonctionnels digestifs à type de douleurs abdominales vagues, avec nausées, vomissements, pesanteur post-prandiale et diarrhée d'évolution chronique font pratiquer un transit du grêle tant pour rechercher des lésions de mastocytose que pour éliminer une tumeur carcinoïde : seuls sont constatés une hypersecrétion importante et un transit très accéléré puisque l'index baryté atteint le coecum en 1 h 30.

Enfin, un dosage du complément et des immunoglobulines :
Taux de C'3 à la limite inférieure de la normale.
Augmentation importante des IgG et plus modérée des IgA et IgM.

EN CONCLUSION :

MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE RECONNUE SUR BIOPSIE MEDULLAIRE, FAITE POUR OSTEOSE CONDENSANTE, A CAUSE DE L'ASPECT ATYPIQUE DES LESIONS CUTANEES, ET PRESENTANT :

= UNE INFILTRATION MEDULLAIRE SANS DESORDRE HEMATOLOGIQUE.

= DES SIGNES DIGESTIFS :
ULCUS DE LA POINTE DU BULBE,
HYPERSECRETION DU GRELE AVEC ACCELERATION DU TRANSIT.

= HEPATOSPLENOMEGALIE PROBABLEMENT LIEE A L'INFILTRATION MASTOCYTAIRE MAIS SANS AFFIRMATION HISTOLOGIQUE.

= AUGMENTATION TRES IMPORTANTE DE L'HISTAMINURIE.

COMMENTAIRE DE L'OBSERVATION ET REVUE DE LA LITTERATURE

L'éruption et le flush auraient pu faire évoquer le diagnostic :

1°) L'éruption faite de macules pâles, fauves de un à deux centimètres de diamètre disséminées sur tout le corps et séparées par des intervalles de peau saine, l'aspect du visage uniformément pigmenté avec un riche réseau de télangiectasie doivent faire penser à la mastocytose. Ces lésions étaient planes et il manquait le signe fondamental : "la turgescence urticarienne lors du frottement" (signe de DARIER) qui est présent dans 90 % des cas (DEMIS).

Il n'existait pas de dermographisme ; qui serait dû à une augmentation du nombre de mastocytes dans la peau d'apparence saine.

la topographie de l'éruption en général symétrique, respecte le plus souvent : paume, plante et cuir chevelu.

Pour expliquer les différents degrés de pigmentation certains auteurs ont supposé une relation entre les mastocytes et l'activité des mélanocytes ; une telle hypothèse est infirmée par le fait qu'il existe d'authentiques mastocytoses sans pigmentation dont la mise en évidence se fait à l'aide d'un garrot quand elle siège sur un membre (TEMPKA et STYPULKOWSKI, 1965).

Notre malade a sur le visage un lacis de télangiectasies par lequel on est d'emblée frappé. CAPLAN a décrit dès 1963 une telle association dans trois cas sur vingt-cinq, soit surimposée au lésion typique, soit dans un autre territoire. Le visage n'étant que rarement concerné par les macules c'est sur lui que se développe le plus volontiers les télangiectasies. Elles peuvent être dues soit à une dilatation continuelle et à une congestion des veinules sous-papillaires, soit à une vasodilatation cutanée induite par l'histamine.

Une forme semblable avait été décrite en 1930 par WEBER et HELLENSCHMIED sous le nom de "télangiectasie maculaire éruptive persistante" qui apparaîtrait chez la femme adulte, obèse, entre deux âges. DEMIS considérait ces patientes comme ayant une tendance à faire des ulcères peptiques.

Alors que le prurit est parfois le seul symptôme constaté au cours de cette affection il faisait complètement défaut chez notre malade, bien qu'elle présentât une forme diffuse.

Au total : les lésions cutanées à type de macule respectant paume, plante et cuir chevelu, leur pigmentation légèrement chamois, les télangiectasies sur le visage, sont une association rare se rencontrant au cours des mastocytoses. Mais il manque ici le signe cutané fondamental : l'urtication provoquée qui permet au dermatologue d'en faire le diagnostic.

2°) Le flush épisodique est une manifestation commune de la maladie.

C'est MORROW (1879) qui le premier décrivit chez un enfant de deux ans atteint de mastocytose le flush accompagné de dyspnée et de perte de connaissance.

Si le flush est nettement prédominant chez l'enfant dans la série de DEMIS il existe chez l'adulte.

Ces flushes apparaissent soit spontanément, soit après irritation des lésions.

Des vomissements et la défécation précipitaient une attaque de flush chez une femme adulte (TEMPKA et STYPULKOWSKI) ; à la radio, il existait des images nodulaires gastro-intestinales probablement en rapport avec l'infiltration mastocytaire.

Le flush peut aussi être déclenché par : épices, alcool, aspirine, codéine, l'exercice ou un changement de température. Mais il semble exister une période réfractaire durant laquelle les mastocytes déplétés se rechargent (WALLACE et HERXHEIMER) :

SUTER a trouvé que l'aspirine était tolérée pendant deux semaines après un sévère épisode de flush chez une patiente avec "télangiectasie maculaire éruptive persistante" chez laquelle cette drogue provoquait normalement des attaques.

D'autre part, il convient de distinguer entre le fluh de la mastocytose et celui du syndrome carcinoïde : le flush de la mastocytose est purement érythémateux, d'un rouge clair, brillant, persistant de vingt à trente minutes et pouvant être reproduit cliniquement par injection d'histamine tandis que le flush du syndrome carcinoïde persiste environ dix minutes et consiste en un érythème avec composante cyanotique modérée ou marquée. Ces lésions érythémato-cyanotiques peuvent être reproduites par une injection intra-dermique de sérotonine, chez près de 25 % des sujets normaux. Dans les cas difficiles, VAIDYLE a proposé un test clinique consistant en l'injection d'adrénaline qui provoque un flush dans les syndromes carcinoïdes, alors qu'elle est sans action sur l'accès histaminique.

A l'occasion de ces flushes, notre malade faisait de véritable syncope car l'E. E. G. ne comportait aucun grapho-élément de type épileptique. Par ailleurs le liquide céphalo-rachidien était clair, l'albuminorachie et gamma-globulines normales.

= Le bilan cardio-vasculaire lors des premières crises permettait d'éliminer des troubles rythmiques, des signes de souffrance ventriculaire et d'insuffisance tricuspidienne. La pression artérielle était instable lors des premières hospitalisations : T. A. = 25/13 passant en une semaine à 13/7. Catécholamines urinaires normales.

= L'amylasémie et l'amylasurie étaient normales.

= Il n'y avait aucun signe en faveur d'une hyperthyroïdie clinique et biologique : iode hormonal et cartographie normales. Ces formes syncopales sont rares et sont déclenchées par de nombreux facteurs (Thèse RAYMOND, 1888) : friction cutanée, cris, transpiration, bains, cryothérapie, poussée fébrile, alcool, épices, ingestions médicamenteuses (polymixine B, codéine, aspirine, ...).

Considéré comme l'apanage de l'enfant de moins de 3 ans, ces poussées sont rarement rencontrées chez l'adulte.

Néammoins, notre malade attribue elle-même deux de ces accès :
- l'un à la prise de repas trop épicé,
- l'autre à la prise d'aspirine pour ses douleurs osseuses.

A ce stade, l'association de l'éruption à des flushes aurait permis de porter le diagnostic d'autant plus que les flushes ne se voient que dans un nombre limité d'affections. Mais l'un évoquait une crise ulcéreuse, l'autre une intoxication alimentaire.

3°) Du point de vue digestif :

A - Gastro-intestinal : les crampes épigastriques, les brûlures, la dyspepsie ont entraîné le diagnostic d'ulcère et à tort une cholécystectomie. D'ailleurs nombreux symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés : anorexie, flatulence, nausée, vomissements, dyspepsie, douleurs épigastriques, hématémèse, crampes abdominales, diarrhée. Il est possible que ces symptômes soient dûs à la circulation ou à l'action locale de l'histamine ou de l'héparine ; en particulier pour l'ulcère.

Pour ce qui est des localisations digestives, la meilleure façon de les mettre en évidence sont des clichés après ingestion de baryte et d'alcool. On assiste alors à la dilution de la baryte et à l'apparition d'image multinodulaire qui sont des mastocytomes intra-muqueux. Cette réaction pouvant être considérée comme un équivalent de l'urtication provoquée au niveau de la peau.

Cette dernière épreuve n'a pas été faite chez notre malade, mais un tubage gastrique à l'histamine montra :

1 - L'absence de déclenchement de flush après injection sous-cutanée d'histamine, ce qui prouve qu'il faut une histaminémie très élevée si l'on admet l'histamine comme pouvant seule déclencher un accès.

2 - Alors que dans presque tous les cas rapportés dans la littérature, il existe une hypochlorhydrie paradoxale, notre malade présentait une hyperacidité de débit après stimulation très importante (32 mEq) avec un niveau basal normal (6 mEq) permettant d'éliminer un syndrome de Zollinger-Ellison. Une seule observation (KELLER) fait mention d'une hyperchlorhydrie. En fait l'hypochlorhydrie constatée n'est nullement paradoxale si l'on conçoit l'existence d'une régulation gastrinique à un second niveau tendant à s'opposer à l'hypersecrétion histaminique.

Quant aux lésions intestinales iléales elles sont exceptionnelles, à type d'entéropathie exsudative et de malabsorption primitive. Biologiquement, c'est le tableau habituel d'une malabsorption avec :
- diminution de l'absorption des acides gras libres (et augmentation de l'excrétion fécale avec stéatorrhée).
- diminution de l'excrétion urinaire du D xylose après ingestion.
- courbe d'hyperglycémie orale plate.
- diminution de l'absorption du fer sérique, du calcium, potassium, de la vitamine B_{12}.

Nous verrons plus loin les aspects radiologiques et histologiques.

B - Foie et rate

L'hépatosplénomégalie est fréquemment rencontrée au cours des mastocytoses systémiques, elle est due à l'infiltration mastocytaire envahissant l'organe et la ponction biopsie la met en évidence une fois sur deux.

Les fonctions hépatiques sont généralement normales même quand il y a une hépatosplénomégalie. Les trois tests les plus communément perturbés dans la série des 145 cas de SAGHER sont : une chute de cholestérol et du taux de prothrombine, une augmentation des phosphatases alcalines.

La splénomégalie pouvant être responsable d'un hypersplénisme et d'une hémolyse associée ayant pu faire poser dans certains cas l'indication de la splénectomie. Le splénogramme étant ici formellement contre-indiqué en raison du risque hémorragique.

L'augmentation du foie et de la rate est un signe de mauvais pronostic. Parmi les mastocytoses systémiques ayant eu une évolution fatale : 50 % avaient une augmentation d'un des deux organes.

4°) Hématologie : Les cas où il y avait une augmentation des ganglions, du foie et de la rate, avec altération du sang périphérique seraient possiblement des formes de pseudoleucémie (BIZZOZERO, JEANSELME, TOURAINE).

la palpation de l'abdomen constitue donc un bon examen de surveillance clinique et pronostique de la mastocytose. Si les mastocytes n'ont pas été vus dans le foie de notre malade un élément semble actuellement inquiétant c'est l'augmentation du volume de la rate, sans adénomégalie, sans anomalie cytologique du sang périphérique. Une étude cytochimique que nous avions différée à cause de la nécessité d'une deuxième biopsie médullaire va s'avérer nécessaire. En effet, la leucémie à mastocytes ou réticulose mastocytaire est une hémopathie très rare dont le diagnostic ne repose que sur l'examen hématologique.

Dans les cas les plus francs de "leucémie à mastocytes" l'examen du sang peut suffire à l'affirmer : anémie et thrombopénie s'accompagnent d'une leucocytose variable faite en proportions plus ou moins notables d'éléments qui ont l'aspect de mastocytes tissulaires ; ce que confirme la réaction au bleu de toluidine. Parfois, s'ajoute une éosinophilie élevée. En fait, plus souvent le tableau reste discret et on ne trouvera dans le sang qu'une pancytopénie.

Le myélogramme révèle un envahissement mastocytaire le plus souvent partiel fait d'éléments adultes et immatures ; nombre d'entre eux, très fragiles, ont éclaté lors de la confection du frottis et laissent un semis de grains matachromatiques au bleu de toluidine.

L'étude cytologique reconnaît souvent à ces mastocytes de nombreuses atypies : modifications du rapport N/C en faveur du noyau, anomalie des grains qui sont moins nombreux, plus grêles, forme capricieuse du noyau, cellules à plusieurs noyaux, parfois mastocytes géants polynucléés.

L'étude cytochimique confirme ces anomalies :
- les grains peuvent être solubles dans l'eau, fait inhabituel dans les mastocytes tissulaires.
- la coloration par le bleu de toluidine à différents pH (LENNERT) montre que le nombre des mastocytes se colorant à pH très bas est diminué.

Enfin, une hyperhéparinémie a été retrouvée dans la plupart des mastocytoses s'accompagnant de leucémie à mastocytes (OMO, ZOMPETTI, HAGEM, FURTH).

Certaines observations font état d'une tendance hémorragique ; il est un fait que quelques malades ont eu des hémorragies gastro-intestinales ; elles seraient dues à des microulcérations histamino-induites avec libération d'anticoagulant in situ, mais il est bien difficile de faire une corrélation entre la tendance hémorragique et la crase sanguine. Le plus souvent, comme c'était le cas de notre malade, la crase sanguine était normale et les hémorragies sont rares ; ce fait a été interprété comme étant dû, soit à la liaison de l'héparine avec les protéines plasmatiques soit à la formation d'héparinate d'histamine inactif.

5°) Squelette : Notre malade rapporte des douleurs osseuses en particulier scapulaire et vertébrale ; les douleurs du rachis et des côtes sont d'ailleurs le plus fréquemment rapportées, les tuméfactions étant exceptionnelles.

6°) Appareil respiratoire : La fréquente rhinorrhée de notre patiente serait due à l'action de l'histamine sur les glandes muqueuses comme cela a été signalé dans d'autres observations.

7°) Système nerveux : La secrétion des mastocytes agit sur le système nerveux ; la décharge d'héparine pourrait bien être responsable d'un processus de dégénérescence wallérienne par action sur les phospholipases et la décharge d'histamine pourrait être impliquée dans la production d'oedème par l'augmentation de la perméabilité des vaso-nervorum (OLSSON) ce qui rendrait compte de l'oedème des membres inférieurs de notre malade qui présente de nombreuses macules.

8°) Cardio-vasculaire : Notre malade présentait une maladie angineuse avec infarctus, ce qui est tout à fait inhabituel pour une mastocytose ; les mastocytes offrant une protection contre l'athérosclérose, à l'inverse leur absence y prédispose. On peut admettre l'hypothèse d'une infiltration myocardique mastocytaire d'autant plus que le fond d'oeil était normal. Les mastocytes interviendraient par l'action de l'héparine à travers la lipoprotéine-lipase sur les chylomicrons.

9°) Hypersensibilité : Les facteurs les plus connus étant l'aspirine, la codéine, la polymixine B.

Toutes les vaccinations ont pu être pratiquées chez les patients présentant une mastocytose sans qu'il n'y ait de réaction générale importante.

Par contre, SAGHER a constaté une augmentation du risque de collapsus lors d'intervention chirurgicale chez ces patients.

10°) Immunologie : La mise en évidence de modifications immunologiques chez deux enfants atteints de mastocytose paraît intéressante car elle pose le problème de l'origine immunologique de certains cas. Il fut constaté une élévation des IgA et IgG avec des IgM normales alors que chez l'adulte les résultats sont des plus variables.

Les profils électrophorétiques des diverses plasmocytoses sont très variés et certains myélomes bêta ont un profil assez voisin de celui observé dans les deux cas cités.

Il est de plus en plus probable que des troubles immunologiques soient à l'origine de certaines plasmocytoses et de certaines histiocytoses -avec lesquelles certaines mastocytoses ont pu être confondues quand il n'était pas pratiqué la réaction métachromatqque-. Il est possible qu'une telle éventualité soit également à l'origine des mastocytoses.

L'existence d'une protéinogénèse anormale constitutionnelle occasionnelle est peut-être susceptible de provoquer chez quelques sujets, un conflit antigénique à l'origine de manifestations dermatologiques. La normalisation de la protéinogénèse ou une meilleure tolérance à l'égard de ces protéines au cours de l'adolescence pourrait expliquer l'évolution habituellement favorable de l'urticaire pigmentaire. Cette hypothèse mériterait d'être vérifiée par la recherche systématique de troubles immunologiques éventuels au cours des mastocytoses généralisées ou des formes cutanées étendues, en particulier au moment des premières manifestations cliniques ; les troubles pouvant s'atténuer au cours de l'évolution.

Pour ce qui est du complément les 5 observations que nous avons trouvées où il a été dosé montrent une nette diminution de la fraction C'3, dans certains cas on pourrait incriminer un excès d'héparine circulante.

11°) Hérédité : Notre malade a une soeur obèse que nous n'avons malheureusement pas pu explorer mais qui présente des vomissements, à la cholécystographie orale il n'existait pas de calcul vésiculaire, la pression artérielle était normale, il existait une érythrose faciale sans télangiectasie et des douleurs ostéo-articulaires.

Il semble que quel que soit le type clinique et histologique les mastocytoses appartiennent à une seule et même maladie constitutionnelle, génotypique et familiale.

Le mode de transmission ne peut malheureusement être précisé pour l'instant à cause de la pauvreté des arbres généalogiques, les cas ne portant que sur une ou deux générations. Cependant, certains auteurs ont essayé de définir son mode de transmission :

Pour TOURAINE, il s'agit d'une "génodermatose transmissible en dominance régulière".

Pour SHAW, "c'est une maladie héréditaire dont la transmission se fait en dominance autosomale avec pénétrance réduite" (mais pour l'affirmer il faudrait plus de deux générations, or sur ces 14 cas il n'y en a qu'un qui a trois générations).

Les deux sexes semblant intéressés : on peut parler de dominance autosomale et dire qu'il s'agit d'une "génodermatose se transmettant selon un mode dominant autosomal".

Le caryotype est toujours normal, ce qui était le cas de notre malade.

RADIOLOGIE

1°) Atteinte osseuse

2°) Atteinte digestive

3°) Modification de la radio pulmonaire

1°) Atteinte osseuse : représente 10 % (SAGHER) des urticaires pigmentaires en général et 70 % des cas des formes systémiques.

Ces lésions sont dues à l'augmentation du nombre de mastocytes ; elles se traduisent radiologiquement par un aspect ostéoporotique ou ostéoscléreux et peuvent être classées en deux types (BROGREN) :

- diffus
- circonscrit

A - 75 % des cas d'atteinte osseuse des mastocytoses sont de type diffus.

Ostéoporose et ostéosclérose sont intriquées, la sclérose étant plus facilement mise en évidence. Bien que toutes les parties du squelette puissent être touchées, le crâne, la colonne lombaire, les côtes et le pelvis le sont tout particulièrement.

D'ailleurs, un os radiologiquement indemne ne veut pas dire qu'il n'y a pas d'infiltration (EVAN et SAGHER).

L'évolution peut être statique pendant des années puis démarrer progressivement ; les patients faisant une atteinte diffuse risquant plus de faire une forme maligne.

B - 25 % des cas d'atteinte osseuse des mastocytoses sont de type circonscrit.

La lésion est nettement marquée par une aire de radio-opacité ou de radio-transparence, crâne et os longs étant le plus souvent affectés.

Ces formes sont rarement associées avec d'autres formes de développement systémique.

Ce type circonscrit n'a jamais évolué vers la forme diffuse dans aucune observation ; bien qu'il semble concevable que les deux types de lésions puissent coexister dans les différentes parties du squelette cela n'a jamais été démontré.

En réalité la pathogénie des lésions osseuses est encore hypothétique et les raisons qui font dominer ici l'ostéolyse, ailleurs l'atrophie avec ostéosclérose restent mystérieuses.

Les déterminations osseuses se faisant surtout chez l'adulte ne se voient qu'exceptionnellement sans éruption cutanée, néammoins 5 cas en ont été rapportés, ce qui ouvre un large champ de recherche dans le cadre des ostéoporoses idiopathiques.

L'atteinte osseuse pouvant être cliniquement latente, c'est souligner l'intérêt du bilan systématique, car rarement il existe des douleurs osseuses.

Diagnostic différentiel : Le diagnostic ne peut être fait sur les seules radios mais doit être fait sur : la dermatologie, l'hématologie, l'histologie et la biochimie.

Cependant, la forme d'ostéosclérose diffuse qui était le cas de notre malade ne peut se rencontrer que dans un petit nombre de cas et c'est son diagnostic que nous allons essayer de faire :

a) leucémie myéloïde et myélosclérose ont un tableau hématologique caractéristique.

b) maladie de Paget : il existe des aires de raréfaction séparées par des

aires irrégulières de condensation ; dans la mastocytose les aires de raréfaction et d'ostéosclérose sont entremêlées.

c) maladie de Hodgkin : le diagnostic radiologique est parfois difficile, d'autant plus que la forme d'ostéosclérose prédomine dans cette maladie et qu'il a été rapporté un cas de coexistence maladie de Hodgkin - et - mastocytose systémique (WEIKMAN et FRANKS).

d) carcinome ostéoblastique diffus : mais les lésions sont ici asymétriques, irrégulières, inhomogènes.

e) ostéopétrose ou maladie des os de marbre : sclérose plus dense que dans la mastocytose, exceptionnellement découverte à l'âge adulte.

f) ostéosclérose fluorée : mais il existe une exposition au fluor.

2°) Atteinte digestive :

A - Hépato et splénomégalie sont parmi les anomalies plus fréquemment rencontrées au cours des mastocytoses (12 %), leur aspect est homogène à la scintigraphie.

B - Ulcères gastro-duodénaux :

- DEMIS en trouve 4 % sur 112 cas.
- SAGHER en trouve 7 % sur 145 cas.

Chez notre malade, on pouvait incriminer dans la génèse de l'ulcère :
- une hypersecrétion d'histamine,
- une hyperchlorhydrie,
- l'action de la réserpine.

C - Les manifestations intestinales : sont encore plus rares que les ulcères gastro-intestinaux. Du point de vue radiologique on constate :

- des images nodulaires de 2 à 5 mm de diamètre prédominant sur le jéjunum mais pouvant s'étendre de l'estomac au colon ; la biopsie révèlant un dense infiltrat de mastocytes et éosinophiles dans la lamina propria de la muqueuse (FITZPATRIK).

- épaississement des parois intestinales.
- anomalie de la motilité : transit rapide inférieur à 4 heures, avec aspect de grêle fonctionnel, et parfois syndrome de malabsorption avec hypersegmentation et floculation de la baryte.

3°) Modification de la radio pulmonaire : Les localisations pulmonaires de la mastocytose sont plus souvent cliniques (accès dyspnéiques, parfois dramatiques, contemporains des flushes) que radiologiques : infiltrations nodulaires parenchymateuses prédominant aux bases (ROBERTS, Mc DONALD, WELLS).

Deux vérifications post-mortem ont mis en évidence des infiltrats mastocytaires péri-bronchiques et alvéolaires.

Il a aussi été décrit chez des patients présentant une mastocytose systémique :

- fibrosclérose de la région hilaire (BERTELLOTTI)
- ganglion hilaire avec cuti négative (de GRACIANSKI)
- cancer pulmonaire (BONATI)

HISTOPATHOLOGIE

La lésion caractéristique de la mastocytose est une augmentation anormale du nombre de mastocytes dans les tissus.

La présomption du diagnostic est faite par le clinicien, car sinon la métachromasie ne sera pas recherchée et il sera porté le diagnostic d'inflammation non spécifique, ce qui semble avoir été souvent le cas chez notre malade. Cependant l'hématine-éosine-safran permet parfois d'identifier les mastocytes quand ils sont caractéristiques :

- cellule ronde
- noyau central
- cytoplasme large et éosinophile dans lequel on distingue des granules, qui prennent la coloration métachromatique par le bleu de toluidine.

Des cellules éosinophiles sont souvent intimement associées avec les mastocytes, surtout si la biopsie intéresse une zone irritée, une lésion urticarienne et l'image obtenue a pu être confondue avec :

- piqûre d'insecte
- granulome éosinophile
- leucémie myéloïde
- maladie de Letterer Siwe
- maladie de Hodgkin

La présence des éosinophiles serait associée à une élimination de l'histamine libérée par les mastocytes.

C'est avec le bleu de toluidine en solution saturée dans le méthanol que les mastocytes révèlent leur métachromasie, en prenant une coloration rouge violacé, tandis que le noyau et les autres éléments de la cellule gardent une couleur bleu pâle. De même, en présence de thionine, elles prennent une teinte rouge, et en présence de safrine une teinte orangée.

Il semblerait que le mastocyte ait un point de départ histioblastique et à l'état normal on les rencontre dans les éléments conjonctifs du tissu sous-cutané, les membranes synoviales, le tractus digestif, l'épiploon, les feuillets pleuro-péricardiques, généralement groupés autour des vaisseaux. Par contre, à l'état normal, ils sont absents de la plupart des viscères pleins (foie, rate, reins) et également dans cartilage et l'os.

Dans les réactions inflammatoires, leur nombre augmente, c'est le cas de l'eczéma, du lupus érythémateux, de la sclérodermie et naturellement de l'urticaire pigmentaire. Egalement au voisinage de tumeurs bénignes ou malignes, enfin le développement mastocytaire peut parfois prendre lui-même un aspect tumoral (mastocytome).

A l'inverse en présence de cortisone, de colchicine, c'est-à-dire d'anti-inflammatoires majeurs, le nombre de mastocytes diminue, leur cytoplasme devient vacuolaire et les granulations coalescentes.

Cytochimie des mastocytes :

Nous citerons les nombreux composés d'extraits de mastocytes.

1 - Mucopolysaccharides

L'Héparine est un mucopolysaccharide acide polysulfaté de grand poids moléculaire dont les propriétés tinctoriales ont été découvertes en 1935 par LISON. Ils se colorent électivement en rouge violacé par les dérivés de l'aniline dont le bleu de toluidine.

L'Héparine est fixée sur les granulations par un mécanisme encore mal connu, où l'histamine semble avoir un grand rôle. Tout se

passe, comme si à l'état normal, l'héparine et l'histamine étaient susceptibles de former un complexe dans lequel chaque composant inhiberait l'autre (MAC INTOSH) expliquant ainsi l'absence des phénomènes hémorragiques. Par contre, en ce qui concerne les signes généraux de cette affection l'action de l'héparine et de l'histamine semblerait plutôt se surajouter.

Acide hyaluronique mis en évidence dans le mastocyte par ASBOE-HANSEN à partir de ses propriétés métachromatiques et qui est très proche de l'héparine, dont il a les mêmes précurseurs (glucosamine et acide glycuronique). Ce corps et les composés voisins, appelés "heparin-like", ont une teneur tissulaire parallèle au nombre de mastocytes et seraient susceptibles, dans certaines conditions, de se convertir en héparine dans les mastocytes.

Acide chondroïtine sulfurique, voisin des deux corps précédents, isolé également par ASBOE-HANSEN. On le trouve avec une certaine abondance dans le cartilage. Il pourrait intervenir dans la modification de la matrice osseuse au cours de certaines ostéoporoses.

2 - Histamine, mise en évidence par RILLEY et BENDITT, très solidement fixée au sein des mastocytes, sa libération nécessite une "dégranulation" complète, qui libère du même coup l'héparine.

C'est l'histamine qui est responsable d'une grande partie des symptômes rapportés par le malade : urtication, prurit, "flush", etc...

Le mécanisme par lequel l'histamine se retrouve dans le mastocyte a été bien étudié. Chez de nombreuses espèces, dont le chien, les mastocytes possèdent une histidine décarboxylase capable de convertir l'histidine en histamine. Il paraît probable que cette enzyme existe aussi chez l'homme, et, en outre, qu'elle est spécifique et ne peut agir que sur l'histidine, ainsi que l'a montré l'étude de l'histidine marquée au C_{14} (DEMIS).

Chez les malades atteints de mastocytose, l'histaminurie est considérablement augmentée. Le problème était de savoir si cette augmentation était due : - à une surproduction d'histamine à partir de l'histidine,
- à un blocage de la dégradation de l'histamine,
ou à la présence de mastocytes en surnombre dans l'organisme.

Les travaux de DEMIS ont permis de conclure que la dernière hypothèse était la bonne et que l'élévation du taux urinaire d'histamine est le signe biologique essentiel de la mastocytose systémique.

3 - Sérotonine a été isolée des mastocytes du rat et de la souris mais ne l'a pas été chez l'homme.

1°) Examen de la peau :

Normalement, la peau contient un à deux mastocytes par champ au fort grossissement ; trois à quatre par champ dans une clinique évocatrice suffisent au diagnostic ; six par champ feraient soulever l'hypothèse d'une mastocytose même en cas de doute.

Dans le derme : on distingue deux types histologiques :

a) Mastocytose peu abondante et pouvant se cantonner autour des vaisseaux ou des annexes de la peau. La relative rareté des mastocytes ne permet parfois d'en faire le diagnostic qu'après des examens répétés. En effet, on peut reconnaître des mastocytes à un état de leur évolution et non dans l'autre ; par exemple lorsqu'ils sont dégranulés.

b) Le second type se voit plus fréquemment dans les formes de l'enfant. Il s'agit de denses agrégats de mastocytes dans les couches sous-papillaires mais aussi dans la papille.

Dans l'épiderme : sa structure est généralement inchangée sauf quand il y a des vésicules, il existe alors un oedème intra-cellulaire Le nombre de mélanocytes de la basale est généralement augmenté ; si la lésion a été probablement irritée on constate un oedème interstitiel.

2°) Examen de l'os :

L'accumulation de mastocytes dans l'os induit une fibrose de la moëlle osseuse, et le tissu fibreux peut devenir métaplasique en une couche ostéoïde couvrant l'os spongieux, ostéohypertrophie semblerait préférable à ostéosclérose. Cette néoformation osseuse est grossière, caricaturale, formée d'os spongieux ou fibrillaire, d'où les ostéoblastes sont absents, remplacés par des amas de fibroplastes.

Quand de nouvelles trabéculations s'étendent dans les régions telles que l'os spongieux où elles sont normalement éparses, il peut se produire une aparence de réticulum, c'est une spongiosclérose qui ne devrait pas être confondue avec ostéoporose qui implique une raréfaction de la spongieuse. Cette résorbption osseuse est essentiellement marquée :

. par la disparition plus ou moins complète des ostéocytes, au sein de travées osseuses grossières, où l'os primitif ne subsiste qu'en petite quantité.

. et par l'aspect irrégulier, dentelé, de la bordure ostéoïde, où les spicules osseux sont en voie de lyse, malgré l'absence d'ostéoclastes.

Quand la maladie progresse, les nouvelles trabécules deviennent plus épaisses et l'aspect réticulaire devient de plus en plus dense. L'espace médullaire devient aussi dense que la corticale, et se trouve réaliser une image d'ostéopotrose.

Pendant l'extension du processus ostéoscléreux, certaines parties de l'os se trouvent épaissies cernant une zone de défect ou radiotransparence de l'os ; cela pourrait être interprété à tort comme une image d'ostéolyse ou de granulome à mastocytes. Cependant, l'ostéoporose existe et a été montrée histologiquement et radiologiquement : il s'agirait d'un amincissement des trabécules dans la partie d'accroissement du granulome à mastocytes.

Les formes ostéoporotiques des mastocytoses peuvent être dues en partie à une surimposition d'ostéomalacie, comme résultat d'une malabsorption intestinale et d'une hypocalcémie chronique consécutive à l'infiltration mastocytaire de la paroi intestinale.

La prédilection de la forme osseuse diffuse pour la partie centrale du squelette est un aspect important sur le cours de la maladie : ces os abritent le tissu hématopoïétique après l'enfance quand les os perdent cette fonction. Le processus d'ostéosclérose de la moëlle rouge réduit l'hématopoïèse aux os de la périphérie et à des sites extra-squelettiques, dans le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et des ganglions.

LENNERT pense qu'il est possible de distinguer entre les formes malignes et bénignes des mastocytoses systémiques. Dans le dernier cas, les ostéoblastes et les îlots ostéoïdes sont évidents, mais dans les formes malignes il y a une ressemblance morphologique plus proche de la myélosclérose avec une néoformation d'os dans une moëlle osseuse riche en fibre sans l'apparence d'ostéoblaste ni d'îlots ostéoïdes.

Il convient de noter qu'il n'y a aucun parallélisme entre le degré de l'atteinte systémique et la présence de lésions osseuses.

Enfin, nous noterons que la reconnaissance caractéristique des granulations métachromatiques du mastocyte peut être considérablement gêné par les techniques de décalcification d'où l'intérêt des méthodes d'inclusion en résine de polyester, sans décalcification préalable. La présence de mastocytes dans l'os est pathologique et constitue un argument formel pour le diagnostic.

3°) Autres organes :

Outre les lésions cutanées et de l'os que nous venons de voir tous les organes sans exception peuvent être atteints comme en témoignent les rapports d'autopsie.

Nous ne nous attarderons pas sur l'infiltration des organes du système réticulo-endothélial : foie, rate, ganglion. Par contre, au niveau des vaisseaux, la prolifération mastocytaire prend un aspect particulier, qui dans une observation de SCHORR évoque une panartérite oblitérante. On observe en effet dans les éléments biopsiques des groupes de

vaisseaux sanguins dont la lumière est partiellement ou totalement obstruée, avec un épaississement intimal ou mural infiltré, de lymphocytes, de leucocytes, de cellules plasmocytaires et d'un petit nombre de mastocytes. Ces altérations peuvent prendre un caractère diffus, et l'on conçoit la gravité de telles lésions au niveau du myocarde (ce qui a peut-être été le cas notre malade), du cerveau, des reins qui ajoutent à l'infiltration mastocytaire systémique une pathologie obstructrice vasculaire.

Diagnostic différentiel :

Nous citerons d'autres affections pouvant s'accompagner d'une mastocytose réactionnelle dans différents tissus :

1°) Dans les états inflammatoires les plus variés :

= ganglion : adénite chronique non spécifique
parasitoses : filariose

= autour des artères dans les artérites chroniques

= dans divers tissus : autour des tuberculomes, de processus rhumatismaux, de lésions de cirrhose.

2°) Dans les tumeurs au voisinage d'un cancer :

= dans les aplasies de la moëlle leur signification pronostique paraît péjorative

= diverses leucémies, myélomes

= maladie de Waldenström où ils sont mêlés à une population d'allure lymphocytaire.

PRONOSTIC

Le pronostic est fonction de deux facteurs :

- âge de survenue avant tout : plus l'affection survient tôt meilleur est le pronostic, d'autant que la régression spontanée est possible.

- type de localisation :

  . le mastocytome solitaire a le pronostic le plus favorable des formes cutanées de la maladie.

  . l'enfant avec peu de lésions nodulaires a un meilleur pronostic que celui qui a une éruption maculo-papuleuse, tandis que l'enfant avec une forme cutanée étendue a plus de chance de faire une forme systémique.

  . l'atteinte hépatosplénique est péjorative.

  . la leucémie à mastocyte est fatale.

  . chez l'adulte, les organes et les tissus semblent être affectés dans 10 % des cas de mastocytoses, un test biologique permet d'affirmer l'atteinte systémique, c'est l'élévation de l'histaminurie qui est proportionnelle au degré d'infiltration mastocytaire.

  . le tiers de ces derniers patients peuvent développer une forme maligne telle la leucémie à mastocytes dont un des signes précurseurs, outre les signes hématologiques et cytochimiques, est l'élévation de l'héparinémie.

  . LENNERT pense qu'une étude de la morphologie et l'histochimie du mastocyte dans les lésions puisse faire la différence entre mastocytose bénigne et réticulose mastocytaire maligne.

TRAITEMENT

Nombreux traitements ont été essayés avec peu de succès ; mais nous nous attarderons sur ceux qui sont basés sur la connaissance de la biochimie du mastocyte.

1°) Antagonistes de l'histamine et de la sérotonine : ce sont probablement les drogues les plus utilisées en-dehors des formes malignes. Si elles n'ont pas d'influence sur le cours de la maladie, elles sont utiles dans le contrôle du prurit, la tendance à l'urticaire spontanée ou provoquée, la formation de bulles, le flush, le choc histaminique.

Citons un essai clinique avec un acide aminé inhibiteur de décarboxylase, l'alphaméthyl DOPA, qui échoua à diminuer l'histaminurie et à corriger les symptômes dus à l'augmentation de l'histaminémie. Ceci laisse à penser qu'un inhibiteur plus spécifique de l'histidine décarboxylase puisse être efficace.

2°) Fixateurs de granules, antagonistes de l'héparine : le bleu de toluidine a été utilisée dans le traitement des mastocytoses, mais sans succès.

3°) Agents dégranulants, libérateurs d'histamine et de sérotonine : ce sont : polymixine B, réserpine, aspirine et codéine.

La raison de leur usage dans le traitement est de maintenir le mastocyte dans un relatif état de dégranulation.

4°) Hyaluronidase : des injections dans la lésion n'ont pas entraîné de changement.

5°) Hormones surrénaliennes : si des résultats favorables ont été rapportés sur les tumeurs à mastocytes du chien (BLOOM), les mêmes résultats n'ont pas été obtenus chez l'homme par de nombreux auteurs.

6°) Antimitotiques : colchicine, podophylline ont été essayés mais les excellents résultats obtenus chez l'animal n'ont pu être transposés à l'homme.

7°) Radiothérapie : rayons-X, Bucky, isotopes ont été essayés sans succès.

8°) Chirurgie : en cas de mastocytome solitaire, il n'y a pas de rechute dans les cas publiés (JOHNSON et HELWIG).

9°) Cromoglycate de sodium : son absence de passage à travers la peau, et son absence de solubilité ne permet pas de l'utiliser dans le traitement des mastocytoses.

CONCLUSION

La mastocytose est une affection de diagnostic facile dans sa forme d'urticaire pigmentaire à maculo-papules éruptives : c'est l'anatomo-pathologiste qui l'affirme en montrant le mastocyte avec des grains métachromatiques au bleu de toluidine. La réaction sera d'autant plus nette que la fixation aura été faite au formol et non au bouin. L'atypie des lésions cutanées peut rendre difficile le diagnostic des mastocytoses systémiques.

Le cas étudié ici est celui d'une mastocytose systémique reconnue par la biopsie médullaire faite pour une ostéose condensante. La patiente présentait, outre une symptomatologie fonctionnelle assez complète, un ulcus du bulbe, une hypersecrétion du grêle avec transit accéléré, une hépatosplénomégalie, une histaminurie élevée.

A propos des diverses manifestations de la maladie, une revue de la littérature est faite.

Il apparaît que toute mastocytose doit être surveillée ; une forme purement cutanée peut devenir cutanéo-viscérale d'autant plus qu'il n'existe pas de parallélisme entre les signes cutanés et la diffusion viscérale du processus. Le pronostic est dominé par le risque d'insuffisance médullaire progressive, l'extension du processus à des viscères jusque là épargnés, et la possibilité d'une dégénérescence maligne.

Certaines localisations posent des problèmes diagnostiques délicats, les localisations osseuses notamment. A côté des ostéoses condensantes certaines ostéoporoses "primitives" peuvent correspondre à une infiltration mastocytaire.

La revue de la littérature révèle d'assez grandes discordances dans le tableau biochimique des mastocytoses. Le caractère intermittent et peut-être parfois incomplet de la secrétion en est une explication possible.

Sur le plan étiologique, il est possible que comme dans certaines plasmocytoses et certaines histiocytoses des désordres immunologiques soient également à l'origine des mastocytoses.

La thérapeutique de ces mastocytoses systémiques apparaît à ce jour décevante.

BIBLIOGRAPHIE

ARINAL C.

Contribution à l'étude des lésions osseuses de l'urticaire pigmentaire et des mastocytoses en général

Thèse 1967

ARNOULD G., BEUREY J., WEBER M., ANDRE J.-M.

Formes syncopales des mastocytoses

Presse Méd. 1971, 79, 1345

BARER M., PETERSON L.-F., DAHLIN D.-C., WINKELMANN K., STEWART J.-R.

Mastocytosis with osseous lesions ressembling metastatic malignant lesions in bone

J. Bone Jt Surg. 1968, 50 A, 142-152

BANB S., MARKS I.-M.

Malabsorption in mast cell disease

Gastroenterology 1963, 45, 535

BAZEX A., DUPRE A., CHRISTOL B. et ANDRIEU H.

Les mastocytoses familiales. Présentation de 2 observations. Revue générale. Intérêt nosologique

Ann. Derm. Syph Paris 1971, 98, n° 3, 241-260

BEARE M.

Urticaria pigmentosa and allied disorders

Brit. J. Derm. 1958, 70, 418

BERLIN C.

Urticaria pigmentosa as a systemic disease

Aral Derm. 1955, 71, 703

BISMUTH V., BERNARD J., BOUDEN R., BARD M., CHOQUET C.

A propos d'une forme ostéocondensante de mastocytose

J. Radiol. Electrol. 1964, 45, 742-746

BIZZOZERO E.

Sur l'urticaire pigmentaire

Ann. Derm. Syph. 1911, 7, 385

CAMUS J.-P., PRIER A.
Ostéoporose mastocytaire
Concours médical 1973, 3437-3443

DEBRAY J., AUDEBERT A., KRULIK M., GIORGI H.
Les grandes mastocytoses
Sem. Hôp. Paris 1972, n° 48, 3155-3164

DEGOS R.
Urticaire pigmentaire
E. M. C. Derm. 1963, A 10, 11, 12, 795

DEMIS J.-D.
The mastocytosis syndrom : clinical and biological studies
Ann. Int. Med. 1963, 59, 194

DESHAYES P.
Mastocytoses et mastocytes
Gaz. Méd. F. 1969, 72, 5811

DESHAYES P., ARINAL C., DREYFUS P., DRYLL A., HUBAULT A., MONTRAGT H., DE SEZE S.
Les localisations osseuses de la mastocytose
Sem. Hôp. Paris 1969, 45, 524

DRYLL A., MONTRAGT H., HUBAULT A., DREYFUS P.
Lésions osseuses de la mastocytose

ELLIS J.-M.
Urticaria pigmentosa ; report of a case with autopsy
Arch. Path. 1949, 48, 426

EFRATI P., KLAJMA A., SPITZ H.
Mast cell leukemia. Malignant mastocytosis with leukemia like manifestation
Blood 1957, 12, 869

FRIEDMAN B., WILL J.-J., FREIMAN D.-G., BRAUNSTEIN H.
Tissue mastcell leukemia
Blood 1958, 13, 70

GRIFFITH G., MICHOLS G., ASCHER J., FLANAGAN B.
Heparin osteoporosis
J. A. M. A. 1965, 195, 85-88

GOMELLA J.-S., LIPSEY A.-I.
Mastocytosis manifested by hepatosplenomegaly
New Engl. J. Med. 1964, 271, 533

HADIDA E. et SYAG J.
Mastocytose cutanée à type de capillarite purpurique et pigmentaire
Bull. Soc. Franç. Derm. 1970, 77, n° 157

HAVARD C.-W.-H., SCOTT R.-B.
Urticaria pigmentosa with visceral and skeletal lesions
Quant. J. Med. 1959, 28, 459

HERXHEIMER A.
Urticaria pigmentosa with attacks of flushing
Brit. J. Derm. 1958, 70, 427

HISSARD R., MONOCOURIER L. et JACQUET
Etude d'une nouvelle hématodermie : la mastocytose
Presse Méd. 1951, 59, 1765

JONOWER M.-L.
Mastocytosis of the gastrointestinal tract.
Acta Radiol. 1962, 57, 489

KELLER R.-T., ROTH H.-R.
Hyperchlorhydria and hyperhistaminemia in a patient with systemic mastocytosis
New Engl. J. Med. 1970, 283, 1449

LERNER M.-R., LERNER A.-B.
Urticaria pigmentosa with systemic lesions and osteosclerosis
Arch. Derm. Chicago 1960, 81, 203-204

LEVY J.-P. et LORTHOLARY P.
Cytologie du sang

Mc DONALD F.-R.
Urticaria pigmentosa with bony lesion
J. Canad. Ass. Radiol. 1957, 8, 15-18

Mc INTOSH R.-C.
Histamin and intracellular particles
Ciba Symposium on histamin, Boston, Little, Brown and Co, 1956, 20-35

MITTER R.-D., TANNENBAUM M., UTTMANN J.-E.
Systemic mast cell disease
Ann. Int. Med. 1963, 59, 887-905

MORROW A.-P.
Urticaria pigmentosa
Arch. Derm. Syph. Berlin 1879, 11, 376

NETTLESHIP F.
Rare forms of urticaria
Brit. Med. J. 1869, 2, 323

OLSSON Y.
Mastocytes dans les nerfs périphériques humains
Acat Neurol. Scand. 1971, 47, n° 3, 357-368

ONO S., ZOMPETTI L., HAGER P., FURTH J.
Relation of mastocytoma to mast cell leukemia, and of heparin, histamin and serotonin to mast cells.
Blood 1959, 14, 77

PASTARAS T., BEERMAN H.
Mastocytosis. Some contributions to the recent litterature
Amer. J. Med. 1962, 244, 510

RILLEY J.-F., WEST G.-B.
Presence of histamin in tissue mast cells
J. Physiol. London 1953, 120, 528

RIDER T.-L., STEIN A.-A., ALBHUJ W.
Generalized mast cell disease and urticaria pigmentosa ; report of a case
Pediatrics 1957, 19, 1023

ROBERTS P.-L., Mc DONALD H.-B., WELLS R.-F.
Systemic mast cell disease in a patient with unusual gastrointestinal and pulmonary abnormalities
Amer. J. Med. 1968, 45, 638

ROPPEL M.-H., GRUBER W.-F., SILBER R., HOLDER A.-K., CHRISTIAN R.
The roentgen manifestations of urticaria pigmentosa
Amer. J. Roentgenol. 1959, 82, 239-249

SAGHER F.
Observations on systemic mastocytosis
17 Ann. Meeting, Pacific Dermato. Assoc. Portland 1965 c, p. 25

SAGHER F. and EVEN-PAZ

The mast cells and mastocytosis : with special reference to bone change

St. Afr. Med. J. 1961, 35, 470

SAGHER F.

Milestones in Dermatology - Mast cell disorders. The changing aspect of urticaria pigmentosa from a pure cutaneous of a systemic disease

Excerpta Med. Sec. 1956, XIII, 10, 311

SAGHER F., LIBAN E., UNGAR H.

Urticaria pigmentosa with bone involvement mast cells agregate in bones and myelosclerosis in a case dying of monocytic leukemia

J. Invest. Derm. 1956, 27, 355

SAGHER F., COHEN G., SCHORR S.

Concomitant bone changes in urticaria pigmentosa

J. Invest. Derm. 1952, 18, 425

SAGHER F.

Mastocytosis and the mast cells

Karger ed. Bâle 1967

SCHORR S., LOEWENTHAL M., BERLIN Ch., RABINOWITZ M. et EFRATI P.

Mastocytosis : urticaria pigmentosa, myelofibrosclerosis and obliteratice panarteris

Clin. Radiology 1964, 15, n° 1, 84-89

SEYLE H.

The mast cells

Washington, Butterworth 1965

SASAKI S. et CLAUSEN J.

Etude immunochimique de la mastocytose

Acta Derm. Venereol. 1969, 49, n° 4, 382-385

SBANO E., ANDREASSIT et VALENTINO A.

Etude des rapports entre le complément et l'héparine du sang dans les mastocytoses

G. Ital. Derm. nov. 1971, 106, n° 11, 492

SUTER M.-C., BEAULIEU G.

Histamin liberation by codeine and polymixine B in urticaria pigmentosa

Arch. Derm. Chicago 1962, 86, 217

SZWEDA J.-A., ABRAHAM J.-P., FINE G., NIXON R.-K., RUPE C.-E.
Systemic mast cell disease. A review and a report of 3 cases
Amer. J. Med. 1962, 32, 227

TEMPKA T. and STYPULKOWSKI
Mastocytopathis of adult age in the light of hematologic and internistic observations
Acta Med. Polona 1965, 6, 77

VAIDYLE A.-B., WUSTRACK K.-O., LEVINE R.-J.
Failure of epinephrine to provoke flushine in patients with systemic mastocytosis
Ann. Int. Med. 1971, 74, 711

WEBER F.-P. and HELLENSCHMIED R.
Telangiectasia macularis eruptiva perstans
Brit. J. Derm. 1930, 42, 374

WEIDMAN A.-I. and FRANKS A.-G.
Hodgkin's disease concurrent with urticaria pigmentosa
Arch. Derm. Chicago 1963, 88, 167

WINKELMANN R.-K., WILHEMJ C.-M., HORNER F.-A.
Experimental studies on dermographism
Arch. Derm. Chicago 1965, 92, 436

ZAK F., COVEY J.-A., SNODGRASS J.-J.
Osseous lesions in urticaria pigmentosa
New Engl. J. Med. 1957, 256, 56

Vu le Président de Thèse
Pr S. LAMOTTE-BARRILLON

Vu le Doyen de la Faculté
Pr J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET